



**STABLE AQUEOUS SOLUTION OF ALPHA-TOCOPHEROL PHOSPHORIC ESTER**

<b>Publication number:</b> JP59044375 (A)	<b>Also published as:</b>
<b>Publication date:</b> 1984-03-12	 JP3032558 (B)
<b>Inventor(s):</b> OGATA KAZUMI; MATSUURA TAKAKO	 JP1669185 (C)
<b>Applicant(s):</b> SENJU PHARMA CO	
<b>Classification:</b>	
- <b>international:</b> A61K31/665; A61K9/08; C07D311/72; C07F9/655; A61K31/665; A61K9/08; C07D311/00; C07F9/00; (IPC1-7) C07D311/72	
- <b>European:</b>	
<b>Application number:</b> JP19820155637; 19820906	
<b>Priority number(s):</b> JP19820155637; 19820906	

**Abstract of JP 59044375 (A)**

**PURPOSE:** The titled aqueous solution improving clouding, useful for improving peripheral circulation, etc., obtained by adding a nonionic surface active agent to a solution having a specific pH, wherein an alpha-tocopherol phosphoric ester is dissolved as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt.

**CONSTITUTION:** A stable aqueous solution of alpha-tocopherol phosphoric ester, wherein an alpha-tocopherol phosphoric ester is dissolved as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt (e.g., alkali metal salt), having 3-9pH, preferably 5-8pH, containing a nonionic surface active agent. The nonionic surface active agent has preferably 11-20HLB. The amount of it used is  $\geq 15$ (W/W), preferably  $\geq 100$ (W/W) based on alpha-tocopherol phosphoric ester.; Defects such as clouding, etc. with respect to pharmaceutical manufacturing, obstacles in the preparation of an aqueous solution of hydrophilic alpha-tocopherol, caused by the adjustment of concentration or pH, can be improved.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

④ 日本国特許庁 (JP) ⑤ 特許出願公開  
⑥ 公開特許公報 (A) 昭59-44375

⑦ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 311/72

識別記号

庁内整理番号  
7169-4C

⑧ 公開 昭和59年(1984)3月12日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑨ α-トコフェロールリン酸エステル of 安定な  
水溶液

-402

⑩ 発明者 松浦多佳子  
京都市西京区桂南箕町117  
⑪ 出願人 千寿製薬株式会社  
大阪市東区平野町3丁目6番地  
の1  
⑫ 代理人 弁理士 竹内卓

⑬ 特 願 昭57-155637  
⑭ 出 願 昭57(1982)9月6日  
⑮ 発 明 者 緒方一美  
豊中市東豊中町5丁目2番139

明 細 書

1. 発明の名称

α-トコフェロールリン酸エステル of 安定な水  
溶液

2. 特許請求の範囲

1. α-トコフェロールリン酸エステルが薬学的に許容される水溶液として溶解し、その pH が 3 ないし 9、好ましくは 5 ないし 8、であり、かつ非イオン性界面活性剤が添加されていることを特徴とする α-トコフェロールリン酸エステル of 安定な水溶液。
2. 薬学的に許容される水溶液がアルカリ金属塩である特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。
3. 非イオン性界面活性剤が 1 1 ないし 20 の HLB を有する特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。
4. α-トコフェロールリン酸エステルに対する非イオン性界面活性剤の量が 1:5 (W/W) 以上、好ましくは 3:6 (W/W) 以上である特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。
5. 等張化剤として糖類もしくはアルコール類の

少くとも一つが加えられた特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。

6. α-トコフェロールリン酸エステル of アルカリ金属塩を水に溶解し、その pH を 3 ないし 9 に調整すると共に非イオン性界面活性剤を添加して得られる特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。

3. 発明の詳細な説明

本発明は α-トコフェロールリン酸エステル of 安定な水溶液に関する。

α-トコフェロールは薬剤作用を良くし、手足のしびれや冷え、しもやけ、更年期障害などの治療に効果を示す。また、近年白内障などにも効果が期待されつつある。

α-トコフェロールは小児胚芽などに多く含まれる油状物で、そのアセテート、ニコチネート、サクシネートのカルシウム塩などはすべて親水性で水溶性ではない。

本発明者らは α-トコフェロールの水溶液を得るためにそのリン酸エステルに着目した。α-トコフェロールリン酸エステルは遊離の形態では水

に溶解し難いが、そのジナトリウム塩は水に溶解する。しかしながら、それは塩化ナトリウムのような塩類により水溶液から塩析されるばかりではなく、0.5 (W/V) 程度の濃度に水に溶解すると pH 約 10.5 を示し注射剤や点眼剤としては好ましくない。また、生理的 pH に近づけるために、その水溶液に酸を加えて pH 7 付近にし、室溫に放置するかまたは凍結後融解させると粘性が増加し、かつ白濁化するので製剤上好ましくない。

本発明者らはこれらの欠点を克服すべく研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

本発明は、 $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルが薬学的に許容される水溶性塩として溶解し、その pH が 3 ないし 9、好ましくは 5 ないし 8 であり、かつ非イオン性界面活性剤が添加されていることを特徴とする  $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液である。

$\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルの薬学的に許容される水溶性塩としては  $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルと薬学的に無害な塩基とから形成

されるナトリウム塩水溶液が得られる。また、 $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルのジナトリウム塩を水に溶解すると、前記のように比較的高い pH をもつ水溶液が得られるので、これに酸、たとえば塩酸を加えて所望の pH に調整してもよい。

非イオン性界面活性剤は現在種々の型のもが入手可能であるが、本発明においては HLB 11 ないし 20 のものを用いるのが望ましい。非イオン性界面活性剤の好ましい型としては、たとえば、ポリオキシエチレン高糖脂脂肪酸エステルのようなポリオキシ低糖アルキレンエステル型、高糖脂脂肪酸アルコールポリオキシエチレンエーテルやアルキルフェノールポリオキシエチレンエーテルのようなポリオキシ低糖アルキレンエーテル型、ソルビトもしくはソルビタンのような多価アルコールもしくはその脱水物の一部の水酸基がポリオキシエチレンエーテルを形成し他の水酸基が高糖脂脂肪酸とエステルを形成するものやひまし油のポリオキシエチレン誘導体のようなエーテルエステル型などが挙げられる。

#### 特開第 59-44375 (2)

される水溶性塩が用いられ、その例としてはアルカリ金属塩、好ましくは、ナトリウム塩やカリウム塩が挙げられる。所望により、他のアルカリ金属塩、たとえば、リチウム塩を用いてもよい。

上記の水溶性塩は塩の形で単離されたものを水に加えて水溶液としてもよいが、 $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルと塩基とを水中で反応させて得られる塩の水溶液をそのまま用いてもよい。

水溶液中における  $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルの好ましい濃度は 0.01 ~ 5 (W/V) である。

水溶液の pH は 3 ないし 9、好ましくは 5 ないし 8 の範囲に選ばれる。そのためには、必要に応じて、塩酸、酢酸のような酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリを用いて pH を調整する。 $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルを水中で塩基と反応させて水溶性塩の水溶液を得る場合、塩基として、たとえば、水酸化ナトリウムを用いて上記の範囲内の所望の pH に調整すれば、その pH を有する  $\alpha$ -トコフェロールリン酸エス

非イオン性界面活性剤は  $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルに対して 1.5 (W/W) % 以上 20.0 (W/W) %、好ましくは 3.0 (W/W) % 以上 10.0 (W/W) % 用いるのがよい。界面活性剤の使用量が少な過ぎると安定効果が減少する傾向がある。

$\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルは  $\alpha$ -トコフェロールより誘導できる。その合成の態様を次に示す。

〔 $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステルの合成〕

オキシ三塩化リン (POCl<sub>3</sub>) 6.12g をベンゼン 50 ml に溶かして冷却して置き、これに D.L.- $\alpha$ -トコフェロール 8.6g およびピリジン 9.5g をベンゼン 50 ml に溶かした混液を室温下に滴下させた後、凝縮にもどして 3 時間かきまぜる。つぎに、これを冷却下で水 1 ml を加え、30 分間かきまぜた後、析出した塩酸ピリジンをろ過後、ベンゼンを留去し、残査状物を伸縮エーテルで抽出し、1 分の塩酸および水で洗い、乾燥剤ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去する。収量前

状物を1~2%の水酸化ナトリウムに溶かし、不溶物があればセライトを用いてろ過し、硫酸に塩化ナトリウムを加えて析出する白色沈澱物をろ過し、これをアセトンでよく洗って脱水させ、乾燥後、水に溶かしてろ過し、ろ液に塩酸を加えて酢酸エチルで抽出し、水で洗って、乾燥剤塩化ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去させると淡黄色の油状物（放置すると結晶）約9gを得る。これを石油エーテルまたはn-ヘキサンから再結晶させる。

〔α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム塩の製造〕

上記のα-トコフェロールリン酸エステル5gを水10mlにサスペンドして置き、これに10%水酸化ナトリウム酸を加えて溶かし、pHが1.5になるように調整し、これに塩化ナトリウム約40gを加えて析出する白色沈澱物をろ過し、アセトン次いでエーテルで十分洗って乾燥させる。約45gを得る。

本発明の効果は顕著である。その例として、試

特開昭59-44375(3)

験処方例1・2によるα-トコフェロールリン酸エステルナトリウムの水溶液に非イオン界面活性剤を加えて凍結10時間後に溶解させた場合における、その外電変化を表1・2・3に示す。

試験処方例1

α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム		0.5 (w/v) %
マニトール		5.0 "
非イオン界面活性剤		0.1 "
酢酸 (pH調整剤)		適量
結晶精製水	全量	100 "
		pH 7

表1. 試験処方例1における外電

非イオン界面活性剤	HLB	凍結溶解後の外電
POE(6)タナールエニルエーテル	11.5	—
POE(20)ニルファニルエーテル	20.0	—
POE(31)ワリルエーテル	14.5	—
POE(40)モノステアレート	17.5	—
POE(60)ソルビトテトラオレート	12.5	—
POE(60)硬化ヒマシ油	14.0	—
POE(20)ソルビタンモノオレート	15.0	—
無 溶 液		—

試験処方例2

α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム

	各成分 (w/v) %
マニトール	5 "
POE(20)ソルビタンモノオレート	各成分 "
酢酸 (pH調整剤)	適量
結晶精製水	全量 100 "

表2. pH7における試験処方例2の外電

α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム濃度 (w/v) %	POE(6)タナールエニルエーテル	POE(20)ニルファニルエーテル	POE(31)ワリルエーテル	POE(40)モノステアレート	POE(60)ソルビトテトラオレート	POE(60)硬化ヒマシ油	POE(20)ソルビタンモノオレート
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3
0.1	++	++	++	++	++	++	++
0.3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0.6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1.0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

表3. α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム0.6 (w/v) %におけるpH並びにPOE(20)ソルビタンモノオレートの影響

		POE(20)ソルビタンモノオレート濃度 (w/v) %				
pH		0	0.05	0.1	0.2	0.3
10	—	—	—	—	—	—
9	++	—	—	—	—	—
8	+++	++	—	—	—	—
7	+++	++	—	—	—	—

P.O.Eはポリオキシエチレンの略で( )内の数字は付加モル数を示す。

外眼判定のH<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>の順に濁度変化は軽度となり、一は透明を示す。

表1では各種非イオン界面活性剤0.1 (w/w)の添加で白濁防止に効果を示し、表2はpH 7における $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステル二ナトリウムの濃度とP.O.E<sub>20</sub>ソルビタンモノステアレートとの濃度との関係を示したもので $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステル二ナトリウム(固形)に対して非イオン界面活性剤が約3.0 (w/w) %以上で効果が顕著であった。

また、表3はpHによる変化と界面活性剤の関係を示したものである。すなわち、pH 1.0では界面活性剤無添加でも透明性を維持出来るが、注射剤、点眼剤などでは刺激の面を考えると好ましくない。また、 $\alpha$ -トコフェロールリン酸エステル同一濃度でpH 9, 8, 7を比較するとpHが低くなるほど界面活性剤が多く必要であることがわかった。

以上の混液を無菌が過し、無菌的に2 ml用無色アンブレに2 mlずつ充填して密閉し、瓶内用注射剤とする。

#### 実施例2 点眼剤

$\alpha$ -トコフェロールリン酸エステル	0.1g
マンニトール	5.0g
P.O.E(20)ソルビタンモノオレート	0.05g
ニチト酸ナトリウム	0.01g
5%水酸化ナトリウム(pH調整剤)	適量
塩化ベンザルコニウム	0.007g
滅菌精製水	全量 10.0ml
(pH 7.2に調整する)	

以上の混液を無菌が過し、無菌的に1.0 mlずつ点眼ビンに充填、密閉して点眼液とする。

#### 実施例3 化粧水

$\alpha$ -トコフェロールリン酸エステル	0.5g
P.O.E(60)硬化ヒマシ油	0.5g
グリセリン	5.0g

以下に実施例を挙げて本発明を説明する。

#### 実施例1 注射剤

$\alpha$ -トコフェロールリン酸エステル二ナトリウム	0.5g
ブドウ糖	5.0g
P.O.E <sub>20</sub> ソルビタンモノオレート	0.3g
酢酸(pH調整剤)	適量
注射用蒸留水	全量 10.0ml
(pH 7.0に調整する)	

以上の混液を無菌が過し、無菌的に2 ml用無色アンブレに2 mlずつ充填して密閉し、瓶内用注射剤とする。

#### 実施例2 注射剤

$\alpha$ -トコフェロールリン酸エステル二ナトリウム	2.0g
ブドウ糖	5.0g
P.O.E(60)硬化ヒマシ油	1.0g
酢酸(pH調整剤)	適量
注射用蒸留水	全量 10.0ml
(pH 7.0に調整する)	

クエン酸	0.1g
パラオキシ安息香酸メチル	0.1g
エタノール	15.0ml
5%水酸化ナトリウム(pH調整剤)	適量
滅菌精製水	全量 10.0ml
(pH 3.0に調整する)	

以上の混液を無菌が過し、1.0 ml用の化粧水用ビンに充填、密閉し、化粧水として用いる。

#### 実施例5 ドリンク剤

$\alpha$ -トコフェロールリン酸エステル	0.1g
L-アスコルビン酸	0.5g
クエン酸	0.2g
クワリン	1.0g
イノシット	0.5g
ニコチン酸アミド	0.03g
パチミン	5.0g
P.O.E(20)モノステアレート	0.1g
5%水酸化ナトリウム(pH調整剤)	適量
滅菌精製水	全量 10.0ml
(pH 3.0に調整する)	

以上の記載を無菌処理し、無菌的に100mlの  
ドリンク用ビンに充填、密栓し、ドリンク剤とする。

実施例6 シロップ剤

α-トコフェロールリン酸エステル二ナトリウム	3.0g
POE(40)モノステアレート	1.0g
ソルビトール70(w/v)液	75ml
酢酸(pH調整剤)	適量
パラオキシ安息香酸メチル	0.28g
パラオキシ安息香酸ビロピル	0.12g
滅菌精水	全量

(pH6.5に調整する)

以上の記載を無菌処理し、無菌的に50mlのガラスビンに充填、密栓し、シロップ剤とする。

代理人 代理士 竹内 卓

手続補正書(方式)

昭和57年12月13日

特許庁長官殿

- 事件の表示  
昭和57年特許第155037号
- 発明の名称  
α-トコフェロールリン酸エステル塩の安定な水溶液
- 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
住所 大阪府大阪市北区平野町3丁目5番地の1  
名称 千寿製薬株式会社  
代表者 吉田 洋一
- 代理人  
住所 〒541 大阪府北区法務4丁目4番地 541-4  
氏名 (印) 竹内 卓  
電話 大阪 (06) 261-5555(代)
- 補正の日付  
昭和57年11月12日  
(発出日、昭和57年11月30日付)
- 補正により増加する発明の数 0
- 補正の対象 願書の発明名(根拠を後述)の修正、  
請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949、950、951、952、953、954、955、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、967、968、969、970、971、972、973、974、975、976、977、978、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、991、992、993、994、995、996、997、998、999、1000、1001、1002、1003、1004、1005、1006、1007、1008、1009、1010、1011、1012、1013、1014、1015、1016、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1028、1029、1030、1031、1032、1033、1034、1035、1036、1037、1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046、1047、1048、1049、1050、1051、1052、1053、1054、1055、1056、1057、1058、1059、1060、1061、1062、1063、1064、1065、1066、1067、1068、1069、1070、1071、1072、1073、1074、1075、1076、1077、1078、1079、1080、1081、1082、1083、1084、1085、1086、1087、1088、1089、1090、1091、1092、1093、1094、1095、1096、1097、1098、1099、1100、1101、1102、1103、1104、1105、1106、1107、1108、1109、1110、1111、1112、1113、1114、1115、1116、1117、1118、1119、1120、1121、1122、1123、1124、1125、1126、1127、1128、1129、1130、1131、1132、1133、1134、1135、1136、1137、1138、1139、1140、1141、1142、1143、1144、1145、1146、1147、1148、1149、1150、1151、1152、1153、1154、1155、1156、1157、1158、1159、1160、1161、1162、1163、1164、1165、1166、1167、1168、1169、1170、1171、1172、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1179、1180、1181、1182、1183、1184、1185、1186、1187、1188、1189、1190、1191、1192、1193、1194、1195、1196、1197、1198、1199、1200、1201、1202、1203、1204、1205、1206、1207、1208、1209、1210、1211、1212、1213、1214、1215、1216、1217、1218、1219、1220、1221、1222、1223、1224、1225、1226、1227、1228、1229、1230、1231、1232、1233、1234、1235、1236、1237、1238、1239、1240、1241、1242、1243、1244、1245、1246、1247、1248、1249、1250、1251、1252、1253、1254、1255、1256、1257、1258、1259、1260、1261、1262、1263、1264、1265、1266、1267、1268、1269、1270、1271、1272、1273、1274、1275、1276、1277、1278、1279、1280、1281、1282、1283、1284、1285、1286、1287、1288、1289、1290、1291、1292、1293、1294、1295、1296、1297、1298、1299、1300、1301、1302、1303、1304、1305、1306、1307、1308、1309、1310、1311、1312、1313、1314、1315、1316、1317、1318、1319、1320、1321、1322、1323、1324、1325、1326、1327、1328、1329、1330、1331、1332、1333、1334、1335、1336、1337、1338、1339、1340、1341、1342、1343、1344、1345、1346、1347、1348、1349、1350、1351、1352、1353、1354、1355、1356、1357、1358、1359、1360、1361、1362、1363、1364、1365、1366、1367、1368、1369、1370、1371、1372、1373、1374、1375、1376、1377、1378、1379、1380、1381、1382、1383、1384、1385、1386、1387、1388、1389、1390、1391、1392、1393、1394、1395、1396、1397、1398、1399、1400、1401、1402、1403、1404、1405、1406、1407、1408、1409、1410、1411、1412、1413、1414、1415、1416、1417、1418、1419、1420、1421、1422、1423、1424、1425、1426、1427、1428、1429、1430、1431、1432、1433、1434、1435、1436、1437、1438、1439、1440、1441、1442、1443、1444、1445、1446、1447、1448、1449、1450、1451、1452、1453、1454、1455、1456、1457、1458、1459、1460、1461、1462、1463、1464、1465、1466、1467、1468、1469、1470、1471、1472、1473、1474、1475、1476、1477、1478、1479、1480、1481、1482、1483、1484、1485、1486、1487、1488、1489、1490、1491、1492、1493、1494、1495、1496、1497、1498、1499、1500、1501、1502、1503、1504、1505、1506、1507、1508、1509、1510、1511、1512、1513、1514、1515、1516、1517、1518、1519、1520、1521、1522、1523、1524、1525、1526、1527、1528、1529、1530、1531、1532、1533、1534、1535、1536、1537、1538、1539、1540、1541、1542、1543、1544、1545、1546、1547、1548、1549、1550、1551、1552、1553、1554、1555、1556、1557、1558、1559、1560、1561、1562、1563、1564、1565、1566、1567、1568、1569、1570、1571、1572、1573、1574、1575、1576、1577、1578、1579、1580、1581、1582、1583、1584、1585、1586、1587、1588、1589、1590、1591、1592、1593、1594、1595、1596、1597、1598、1599、1600、1601、1602、1603、1604、1605、1606、1607、1608、1609、1610、1611、1612、1613、1614、1615、1616、1617、1618、1619、1620、1621、1622、1623、1624、1625、1626、1627、1628、1629、1630、1631、1632、1633、1634、1635、1636、1637、1638、1639、1640、1641、1642、1643、1644、1645、1646、1647、1648、1649、1650、1651、1652、1653、1654、1655、1656、1657、1658、1659、1660、1661、1662、1663、1664、1665、1666、1667、1668、1669、1670、1671、1672、1673、1674、1675、1676、1677、1678、1679、1680、1681、1682、1683、1684、1685、1686、1687、1688、1689、1690、1691、1692、1693、1694、1695、1696、1697、1698、1699、1700、1701、1702、1703、1704、1705、1706、1707、1708、1709、1710、1711、1712、1713、1714、1715、1716、1717、1718、1719、1720、1721、1722、1723、1724、1725、1726、1727、1728、1729、1730、1731、1732、1733、1734、1735、1736、1737、1738、1739、1740、1741、1742、1743、1744、1745、1746、1747、1748、1749、1750、1751、1752、1753、1754、1755、1756、1757、1758、1759、1760、1761、1762、1763、1764、1765、1766、1767、1768、1769、1770、1771、1772、1773、1774、1775、1776、1777、1778、1779、1780、1781、1782、1783、1784、1785、1786、1787、1788、1789、1790、1791、1792、1793、1794、1795、1796、1797、1798、1799、1800、1801、1802、1803、1804、1805、1806、1807、1808、1809、1810、1811、1812、1813、1814、1815、1816、1817、1818、1819、1820、1821、1822、1823、1824、1825、1826、1827、1828、1829、1830、1831、1832、1833、1834、1835、1836、1837、1838、1839、1840、1841、1842、1843、1844、1845、1846、1847、1848、1849、1850、1851、1852、1853、1854、1855、1856、1857、1858、1859、1860、1861、1862、1863、1864、1865、1866、1867、1868、1869、1870、1871、1872、1873、1874、1875、1876、1877、1878、1879、1880、1881、1882、1883、1884、1885、1886、1887、1888、1889、1890、1891、1892、1893、1894、1895、1896、1897、1898、1899、1900、1901、1902、1903、1904、1905、1906、1907、1908、1909、1910、1911、1912、1913、1914、1915、1916、1917、1918、1919、1920、1921、1922、1923、1924、1925、1926、1927、1928、1929、1930、1931、1932、1933、1934、1935、1936、1937、1938、1939、1940、1941、1942、1943、1944、1945、1946、1947、1948、1949、1950、1951、1952、1953、1954、1955、1956、1957、1958、1959、1960、1961、1962、1963、1964、1965、1966、1967、1968、1969、1970、1971、1972、1973、1974、1975、1976、1977、1978、1979、1980、1981、1982、1983、1984、1985、1986、1987、1988、1989、1990、1991、1992、1993、1994、1995、1996、1997、1998、1999、2000、2001、2002、2003、2004、2005、2006、2007、2008、2009、2010、2011、2012、2013、2014、2015、2016、2017、2018、2019、2020、2021、2022、2023、2024、2025、2026、2027、2028、2029、2030、2031、2032、2033、2034、2035、2036、2037、2038、2039、2040、2041、2042、2043、2044、2045、2046、2047、2048、2049、2050、2051、2052、2053、2054、2055、2056、2057、2058、2059、2060、2061、2062、2063、2064、2065、2066、2067、2068、2069、2070、2071、2072、2073、2074、2075、2076、2077、2078、2079、2080、2081、2082、2083、2084、2085、2086、2087、2088、2089、2090、2091、2092、2093、2094、2095、2096、2097、2098、2099、2100、2101、2102、2103、2104、2105、2106、2107、2108、2109、2110、2111、2112、2113、2114、2115、2116、2117、2118、2119、2120、2121、2122、2123、2124、2125、2126、2127、2128、2129、2130、2131、2132、2133、2134、2135、2136、2137、2138、2139、2140、2141、2142、2143、2144、2145、2146、2147、2148、2149、2150、2151、2152、2153、2154、2155、2156、2157、2158、2159、2160、2161、2162、2163、2164、2165、2166、2167、2168、2169、2170、2171、2172、2173、2174、2175、2176、2177、2178、2179、2180、2181、2182、2183、2184、2185、2186、2187、2188、2189、2190、2191、2192、2193、2194、2195、2196、2197、2198、2199、2200、2201、2202、2203、2204、2205、2206、2207、2208、2209、2210、2211、2212、2213、2214、2215、2216、2217、2218、2219、2220、2221、2222、2223、2224、2225、2226、2227、2228、2229、2230、2231、2232、2233、2234、2235、2236、2237、2238、2239、2240、2241、2242、2243、2244、2245、2246、2247、2248、2249、2250、2251、2252、2253、2254、2255、2256、2257、2258、2259、2260、2261、2262、2263、2264、2265、2266、2267、2268、2269、2270、2271、2272、2273、2274、2275、2276、2277、2278、2279、2280、2281、2282、2283、2284、2285、2286、2287、2288、2289、2290、2291、2292、2293、2294、2295、2296、2297、2298、2299、2300、2301、2302、2303、2304、2305、2306、2307、2308、2309、2310、2311、2312、2313、2314、2315、2316、2317、2318、2319、2320、2321、2322、2323、2324、2325、2326、2327、2328、2329、2330、2331、2332、2333、2334、2335、2336、2337、2338、2339、2340、2341、2342、2343、2344、2345、2346、2347、2348、2349、2350、2351、2352、2353、2354、2355、2356、2357、2358、2359、2360、2361、2362、2363、2364、2365、2366、2367、2368、2369、2370、2371、2372、2373、2374、2375、2376、2377、2378、2379、2380、2381、2382、2383、2384、2385、2386、2387、2388、2389、2390、2391、2392、2393、2394、2395、2396、2397、2398、2399、2400、2401、2402、2403、2404、2405、2406、2407、2408、2409、2410、2411、2412、2413、2414、2415、2416、2417、2418、2419、2420、2421、2422、2423、2424、2425、2426、2427、2428、2429、2430、2431、2432、2433、2434、2435、2436、2437、2438、2439、2440、2441、2442、2443、2444、2445、2446、2447、2448、2449、2450、2451、2452、2453、2454、2455、2456、2457、2458、2459、2460、2461、2462、2463、2464、2465、2466、2467、2468、2469、2470、2471、2472、2473、2474、2475、2476、2477、2478、2479、2480、2481、2482、2483、2484、2485、2486、2487、2488、2489、2490、2491、2492、2493、2494、2495、2496、2497、2498、2499、2500、2501、25

昭 62. 9. 2 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和57年特許願第155637号(特開昭59-44375号、昭和59年3月12日発行、公開特許公報59-444号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3(2)

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
C07D311/12		6971-4C

(自発)手続補正書

特許庁長官殿 昭和61年5月22日

1. 事件の表示

昭和57年特許願第155637号

2. 発明の名称

α-ドコフェロールリン酸エステル  
の安定な水溶液

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区平野町

3丁目6番地の1

氏名 千寿製薬株式会社

代表者 吉田 洋二

4. 代理人 〒541 西(06)202-5858

住所 大阪市東区北浜4の46万成ビル

氏名 (6249) 竹内 卓

5. 補正命令の日付 (自発)

6. 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」  
の欄

7. 補正の内容 別紙の通り

方式  
審査 (二頁)

補正の内容

1. 明細書第10頁、表3の表中の末行(pH7  
の行)の「+」の隣の「-」を「+」に訂正し  
ます。

2. 同第15頁、9行目の「0.28g」を「0.0  
28g」に、10行目の「0.12g」を「0.0  
12g」にそれぞれ訂正します。 以上

-/-  
(149)